

PRACA DOKTORSKA

"Zakażenia bakteryjne u pacjentów z zakażeniem HIV-1, ze szczególnym uwzględnieniem wpływu skojarzonej terapii antyretrowirusowej"

Autor pracy

lek. med. Agata Skrzat-Klapaczyńska

Promotor

Dr hab. n. med. Justyna D. Kowalska
Klinika Chorób Zakaźnych dla Dorosłych
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Promotor pomocniczy

Dr n. med. Bartłomiej Matłosz
Poradnia Profilaktyczno-Lecznicza
Wojewódzkiego Szpitala Zakaźnego w Warszawie

Miejsce realizacji pracy

Klinika Chorób Zakaźnych dla Dorosłych
II Wydział Lekarski
Warszawski Uniwersytet Medyczny

STRESZCZENIE

Zastosowanie skutecznej terapii antyretrowirusowej znacząco poprawiło rokowanie chorych zakażonych HIV. Przeżycie pacjentów zakażonych HIV uległo znacznej poprawie po jej wprowadzeniu, minimalizując zapadalność na choroby oportunistyczne i wskaźnikowe. Chociaż obecne schematy terapii antyretrowirusowej są bardzo skuteczne w hamowaniu replikacji wirusa, to jego eliminacja nie jest możliwym osiągalnym celem leczenia. Zahamowanie replikacji pozwala na częściową odbudowę układu immunologicznego, jednak minimalna replikacja istnieje, co nie pozostaje bez wpływu na organizm ludzki. Należy wziąć pod uwagę fakt, że cART nie niweluje całkowicie stanu zapalnego spowodowanego zakażeniem HIV, ponieważ obserwuje się trwałą aktywację układu immunologicznego, a to z kolei prowadzi do chorób niezwiązanych z AIDS, takich jak nowotwory złośliwe, choroby sercowo-naczyniowe czy choroby wątroby. Do chorób niedefiniujących AIDS należą także zakażenia bakteryjne. Pomimo cART, zakażenia bakteryjne niedefiniujące AIDS pozostają poważnym problemem. Spektrum tych zakażeń, a w szczególności udział poszczególnych patogenów bakteryjnych nie jest dostatecznie opisany w literaturze naukowej.

W wykonanym badaniu obserwowano pacjentów zakażonych HIV, znajdujących się pod opieką specjalistyczną Poradni Profilaktyczno-Lecznicznej w Warszawie, zarejestrowanych w poradni od 1 stycznia 2007 roku do 31 lipca 2016 roku. Do analizy przeżycia włączono 558 pacjentów spełniających kryteria badania. Spośród tych chorych 486 (87%) osób to byli mężczyźni, 394 (70,5%) osoby zakażyło się HIV drogą homoseksualną, 110 (19,7%) osób drogą heteroseksualną, 38 (6,8%) drogą zażywania narkotyków dożylnych, natomiast 17 (3%) osób nie umiało określić drogi zakażenia. Mediana liczby limfocytów CD4+ w momencie zgłoszenia się do Poradni Profilaktyczno-Lecznicznej wynosiła 391 (245 - 543) kom/ μ l, natomiast mediana liczby limfocytów CD4+ tuż przed wykonaniem posiewu była wyższa niż na początku obserwacji i wynosiła 514 (384- 673) kom/ μ l. Wśród 251 (44,9%) osób z dodatnimi posiewami najbardziej powszechnym patogenem bakteryjnym był *Staphylococcus aureus* (33%), oraz *Escherichia coli* (11,1%), przy czym w posiewach z górnych dróg oddechowych najczęściej hodowano *Staphylococcus aureus* (26,6%), w posiewach moczu najczęstszą stwierdzaną bakterią była *Escherichia coli* (9,5%), w posiewach z rany najczęściej hodowaną bakterią był *Staphylococcus aureus* (2,3%) i *Staphylococcus epidermidis* (2,3%) a w posiewach skóry w wyhodowanych bakteriach przeważał *Staphylococcus aureus* (3,9%). Największą ilość dodatnich posiewów uzyskano z górnych dróg oddechowych -166 (66,1%) posiewów.

Niższe ryzyko wystąpienia zakażeń bakteryjnych mieli pacjenci z wyższą liczbą limfocytów CD4+ przed wykonaniem posiewu (mediana 461 kom/ μ l vs 559,5 kom/ μ l; $p < 0,001$), oraz pacjenci z niewykrywalną wiremią < 50 kopii/ml 42,3% vs 88% ($p < 0,0001$). Natomiast wyższe ryzyko wystąpienia zakażeń bakteryjnych mieli chorzy z niższym stosunkiem CD4+/CD8+ (mediana 0,49 vs 0,685 ($p < 0,001$)).

Zakażenia bakteryjne niedefiniujące AIDS są częstym problemem klinicznym u pacjentów z zakażeniem HIV mimo wprowadzenia terapii antyretrowirusowej a patogeny wywołujące te zakażenia stanowią bardzo różnorodną grupę.

SUMMARY

The use of effective combined antiretroviral therapy has significantly improved the prognosis of patients with HIV infection. Survival of patients infected with HIV has improved significantly after its introduction, minimizing the incidence of opportunistic and indicative diseases. Although current antiretroviral regimens are very effective in inhibiting viral replication, its elimination is not a viable goal of treatment. Inhibition of replication allows partial restoration of the immune system, but minimal replication exists, which does affect the human body. It should be borne in mind that cART does not completely neutralize the inflammation caused by HIV because persistent activation of the immune system is observed, which in turn leads to non-AIDS related illnesses such as malignancies, cardiovascular disease or liver disease. Non-AIDS diseases also include bacterial infections. Despite cART, non-AIDS-defining bacterial infections are still a serious problem. The spectrum of these infections, and in particular the proportion of particular bacterial pathogens, is not sufficiently described in the scientific literature.

In the study, HIV-infected patients followed at the HIV Out-Patient Clinic in Warsaw were registered in the clinic from 1 January 2007 to 31 July 2016. Survival analysis included 559 patients who met the study criteria. In this population 486 (87%) were male, 394 (70.5%) were homosexual, 110 (19.7%) were heterosexual, 38 (6.8%) were intravenous drug users and 17 (3%) people could not determine the way of infection. Median CD4 + lymphocytes count was 391 (245 - 543) cells / μ l at the time of referral to the HIV Out-Patient Clinic, and median CD4 + lymphocyte counts were higher than at baseline and was 514 (384-673) cells/ μ l. Among 251 (44.9%) of those with positive culture, the most common bacterial pathogen was *Staphylococcus aureus* (33%) and *Escherichia coli* (11.1%). The most common bacteria in the

upper respiratory tract was *Staphylococcus aureus* (26.6%). In urine cultures the most common bacteria was *Escherichia coli* (9.5%). *Staphylococcus aureus* (2.3%) and *Staphylococcus epidermidis* (2.3%) were the most common bacterial cultures in the wound. In skin cultures the most common bacteria was *Staphylococcus aureus* (3.9%). The highest number of positive cultures was obtained from the upper respiratory tract -166 (66.1%).

Patients with a higher CD4+ cell count (median 461 cells / μ l vs 559.5 cells / μ l, $p < 0.001$) and patients with undetectable viral load <50 copies / ml 42.3% vs. 88% had a lower risk of bacterial infection ($p < 0.0001$). The higher risk of bacterial infection was associated with lower CD4+ / CD8+ (median 0.49 vs. 0.685 ($p < 0.001$)).

Non-AIDS-defining bacterial infections are a common clinical problem in HIV-infected patients despite the introduction of antiretroviral therapy and the pathogens that cause these infections are a very diverse group.